

Title	脳脊髄液中腫瘍細胞の形態学的研究
Author(s)	青柳, 庸三
Citation	日本外科宝函 (1968), 37(3): 364-386
Issue Date	1968-05-01
URL	http://hdl.handle.net/2433/207459
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

脳脊髄液中腫瘍細胞の形態学的研究

順天堂大学医学部第2外科学教室（指導：田中憲二教授）

青 柳 庸 三

〔原稿受付：昭和43年3月11日〕

Cytological Study in the Cerebrospinal Fluid

by

YOZO AOYAGI

Department of Neurosurgery Juntendo University School of Medicine

(Director: Prof. Dr. KENJI TANAKA)

SUMMARY

The cerebrospinal fluid and circulating blood of 51 patients suspected of having intracranial tumors were studied.

In those 51 patients, 8 cases are described in which tumor cells were recognized in the C. S. F. during life. In 40 of these 51 patients, tumors of the central nervous system were found at operation or autopsy. Thirty-eight patients had primary intracranial tumors, and of 5 patients with glioblastoma multiforme, malignant cells were discovered in the cerebrospinal fluid in 3. Also, in 3 cases of oligodendroglioma, 4 of neurinoma, 2 of craniopharyngioma, and 1 of Mélanosés neurocutanéé, malignant tumor cells were found in a cases.

In patients with or without tumor, squamous cells, white blood cells, red blood cells, histiocytes, ependymal cells and meningeal cells, or these atypical cells may be seen. Positive results were obtained in 16% of the cases.

Neoplastic cells were detected in circulating blood in 3 cases of intracranial neoplasm from which a specimen was submitted, and those cases were glioblastoma multiforme, glial tumor and medulloblastoma.

Although this may appear to be a low percentage when reports of cytology from other organs are compared, it is believed that the need for cytological examination of the cerebrospinal fluid is of great value since it may reveal the presence of malignant tumor cells at a time when all other diagnostic tests are still negative.

目 次

I 緒 言	D 腫瘍細胞判定基準
II 研究材料及び方法	E 脳脊髄液細胞増多症
A 研究対象	III 成 績
B 細胞収集法	A 異型細胞
C 染色法	B 脳腫瘍症例について

- C 脳室穿刺液所見
- D 囊腫内容液
- E 細胞数との関係
- F 剖検による細胞脱落の根拠
- G 流血中の腫瘍細胞

IV 考案並びに総括

I 緒 言

近年悪性腫瘍患者の体腔液中に出現する腫瘍細胞の形態学的研究に関する論文が数多く見られ、悪性腫瘍の診断、治療法とその効果の判定等に大きな役割を果たしている。

脳脊髄液中の細胞形態学的研究は、Ravaut et al.⁶⁹⁾ (1903年), Dufour¹²⁾ (1904年), Rindfleisch⁴⁶⁾ (1904年) 等による症例報告があるにとどまっており、剝離細胞学 (Exfoliative Cytology) の確立者である Papanicolaou⁴⁹⁾ (1956年) の研究以降、次第に系統的研究が行われてきたが、本邦に於ては未だその報告は見られない。

脳脊髄液はその性質上、細胞学的検索過程に多くの困難な点があり、諸家により標本作成の際の細胞収集法及び染色法等が種々考案されているが、脳脊髄液中の腫瘍細胞陽性率は低く、その報告は比較的少ない。また、腫瘍細胞判定に際して、脳腫瘍の病理組織学的性質上、他臓器の悪性腫瘍判定基準をそのまま適用することは不適當である。

著者は、脳腫瘍症例の脳脊髄液中に出現細胞の形態学的研究を行ない、更に脳脊髄液中腫瘍細胞と剔出腫瘍のスタンプ標本並びに組織所見とを比較検討し、脳脊髄液中への腫瘍細胞の剝離脱落の可能性とこれらの腫瘍細胞の判定、更に末梢流血中の腫瘍細胞検索を併行し、脳脊髄液中及び流血中の腫瘍剔出術前後の腫瘍細胞の動態及びこれら腫瘍細胞の転移形成の可能性の有無を検討したので文献的考察を加えて報告する、

II 研究材料及び方法

A : 研究対象

当教室に於て脳腫瘍の診断を受けた症例及び頭部外傷例の脳脊髄液及び末梢血・頸静脈血を無差別に採取し、更に検査症例の剔出腫瘍及び剖検時の腫瘍のスタンプ標本並びに組織標本を作製した。

脳脊髄液は手術前の腰椎穿刺液、手術時の脳室穿刺液、手術後の腰椎穿刺液又は脳室穿刺液を対象とし、

- A 脳脊髄液中腫瘍細胞陽性率
- B 脳腫瘍細胞各型の細胞学的特徴
- C 手術操作の腫瘍細胞脱落に対する影響
- D 腫瘍細胞の転移について
- E 臨床的意義

V 結 語

採取した脳脊髄液は採取後可及的速やかにニッスル管に入れ、700 rpm, 5乃至10分間遠沈し、毛細管ピペットにて上澄液を取り除き、沈渣細胞成分を採取し、一部載物ガラスに塗抹、速やかに乾燥させ、メタノール固定後ギムザ染色 (又はメイ・ギムザ染色) を行なつた。脳脊髄液沈渣成分の一部は、中性赤・ヤース緑超生体染色法及び位相差顕微鏡法による観察に用い、時に症例によつて一部はPAS染色、H・E染色、Papanicolaou 染色を行なつた。更に一部の症例では、Membrane-Filter Technique によつて細胞収集を行なつた。即ち5 μ の小孔を多数有する Cellulose 膜 (Millipore Filter, SM, 5 μ , plain with supporting pads) を使用し、脳脊髄液を透過させ、細胞成分を Filter 面に集め、これをフォルマリン固定後、H・E染色を行ないキシロール透徹、ビオライトで封入後鏡見した。

末梢血は手術前、右又は左肘静脈より、ヘパリン1.0 ccを吸引した注射筒によつて、約9.0ccの血液を吸引採取し、直ちに700rpm, 約10分間遠沈し、その後白血球層を毛細管ピペットで吸引し、更にこの白血球層を内径約5mmの細試験管に入れ、再び700rpm, 約10分間遠沈し、この白血球層を毛細管ピペットで吸引採取し、脳脊髄液の場合と同様の方法で標本を作成し観察した。更に手術終了直後、病側頸静脈より末梢血と同様の方法で細胞収集、染色、鏡見を行なつた。

手術による剔出腫瘍又は剖検時の腫瘍は、スタンプ標本を作成し、脳脊髄液と同様の方法で染色観察した。

B : 細胞収集法

脳脊髄液中の細胞成分の収集法は大別して、(1) Centrifugation Technique²²⁾²³⁾²⁵⁾²⁶⁾²⁸⁾³¹⁾³²⁾⁵⁵⁾, (2) Millipore Filtration Technique¹¹⁾³⁰⁾³⁸⁾⁶¹⁾, (3) Spontaneous Sedimentation Technique⁵⁾²¹⁾ の3法に分けられる。これらの各法には各々固々の得失が見られる。一般に細胞収集法にとつて必要な条件は、(1) 細胞収集率が良いこと、(2) 細胞収集過程に細胞変性を引きおこさないこと、(3) 細胞の染色性に变化を与えないこと、(4) 操作手法が簡単に短時間でできること、(5) 費用がかからない

こと等が考えられるが、前記の三法の中、何れもこの条件を満たすものはない。

Millipore Filtration Technique は (1) 細胞収集過程が比較的簡単であるが、その後の染色法の選択に制限があり、通常 Papanicolaou 染色、H・E 染色等数種の染色法に限られる。(2) Papanicolaou 染色、H・E 染色を規定の条件で行なつても、染色性が一定せず症例によつて細胞が全く異つた色を呈する。(3) Filter 面に小孔があり、細胞の一部がこの小孔に陥入するため、鏡検に際しての標本上の細胞は変形しており、細胞の微細構造の観察には不便である。(4) Back ground が共染し標本が汚い。本法にはこれらの大きな欠点があり、細胞収集率以外に Centrifugation Technique に比して優れている点は認められない。

Sedimentation Technique は、(1) 細胞の変形が少ない。(2) 脳脊髄液中の細胞成分の分布が明確にできるので Meningitis 等³⁷⁾腫瘍以外の疾患診断にも有効である。しかし (3) 細胞収集率が比較的低く、(4) 操作に時間を要し、脳腫瘍細胞の診断に限つて考える場合、特に有効であるとは考えられない。

著者はこれらの点で Centrifugation Technique を採用し実施してきた。即ち、脳脊髄液中の腫瘍細胞及び良性異型細胞の変性が早期且つ高度に認められることに注目し、細胞収集操作中、細胞の破壊を極力防ぐために、従来行われていた 2,000乃至 3,000 rpm を止め、700rpm、5乃至10分間としたが、これは細胞を収集するために必要にして充分と考える。更に上澄液を吸引排除する際に同時に細胞成分を吸引しない様にニッスル管を使用し、ニッスル管の底部の細小部に沈渣細胞成分を集めた。

C：染色法

塗抹標本で細胞の微細顆粒、核網の状態を細かく観察するには Papanicolaou 染色及びメイ・ギムザ染色が最良の方法であるが、脳脊髄液細胞診では Papanicolaou 染色は染色操作が複雑であり、染色階程中細胞の流失の危険性があり、H・E 染色も同様の欠点がみられる。これに比較し、ギムザ染色は染色操作が簡単で細胞流失も少なく、血球の場合と同様に微細な顆粒、核網の状態等、繊細な染色が可能で異型細胞は勿論血液細胞との鑑別にも優れている。超生体染色法・位相差顕微鏡法は操作が簡単で短時間で標本を作成し、生きたまま鏡見することができ、細網内皮系細胞と腫瘍細胞との鑑別には最も有効であり、標本の固定操作がないため細胞の流失が少ないことが大きな利点である。しか

し、永久標本でなくコントラスト乃至は染色性が弱い欠点がある。このため著者は固定標本ではギムザ染色を主体とし、湿式標本では超生体染色、位相差顕微鏡を併用した。更にペルオキシダーゼ反応は骨髄系細胞との鑑別困難な際に、PAS染色は腺癌細胞の疑いがもたれる際に行なつた。

D：腫瘍細胞判定基準

腫瘍細胞判定基準は Papanicolaou の掲げた悪性判定の総括的基準を基礎とし、これに現在の血液学的及び組織学的知見を加えて修正されたものであるが、我々は脳腫瘍細胞の判定に際し、独自の基準を設けた。

Papanicolaou の掲げた悪性判定の総括的基準は、(a) 細胞及びその核構造の変化に基づくもの (Criteria based on structural modifications of cells and their nuclei)、(b) 細胞集団乃至は組織片の細胞相互間の変化 (Criteria based on changes in the relationships of cells as evidenced in cell clusters and tissue fragments)、(c) 間接判定 (Indirect criteria) の3項目に大別される。Papanicolaou の悪性度判定基準は一般的悪性腫瘍に対する判定基準であり、特異的な腫瘍に対する判定基準ではない。

剝離細胞に於ける悪性判定の基準は細胞相互間の変化は勿論、個々の細胞構造の変化に基いている。しかしながら剝離細胞学に於ては個々の細胞の形態学的特徴にその興味の中心があるのである。これに反し、組織診に於てはその関心の大部分が組織構築像に向けられている。従つて細胞診と組織診は互に補いつていると云える。Cardozo⁷⁾は「組織内の細胞はその細胞の特長を示すと共に、その環境との関係を示す。これは一側より見た練瓦壁の如きものであり、これに反し、完全に分離した細胞は個々の形態を更に完全に示す。細胞診と組織診の相違は同型の細胞を異なつた観点から検討することにあると云える」と述べている。

脳腫瘍の組織像と脳脊髄液中腫瘍細胞について脳外科の立場から云えば、頭蓋腔内に発生して進行性に増大し、頭蓋腔内の組織を圧迫するような腫瘍をすべて脳腫瘍として取り扱う²⁴⁾。従つてその発生部位が頭蓋腔内であるために、病理組織学的に良性的腫瘍も臨床的には悪性腫瘍として取り扱われており、細胞形態学的に必ずしも悪性細胞のみとは限らない。この為、一般に用いられている腫瘍細胞判定に際しての Papanicolaou の悪性度判定基準をそのまま適用することは適当でない。しかし、脳脊髄液中脳腫瘍細胞の判定に用いる基準が確立されていない現在、腫瘍細胞の判定に

際して、Papanicolaou の悪性度判定基準及び組織学的知見を基礎とせざるを得ない。Glioma では組織学的に腫瘍細胞の分化が幾つかの段階にわたって、しばしば広い形態の変化をもつために、細胞判定が非常に困難となる。又、分化した細胞からなる腫瘍、即ち、下垂体腺腫等の細胞は、Papanicolaou の悪性度判定基準によれば殆んど非悪性細胞と判定せざるを得なくなる。

次に脳腫瘍統計（第1表）をみると Neurinoma と Pituitary adenoma の成熟細胞からなる腫瘍が23%を占め、Glioma でも Astrocytoma, Oligodendroglioma 等で約半数を占めている。このため脳脊髄液中の腫瘍細胞診断では細胞学的に非悪性の腫瘍細胞の判定が問題となる。Mayo clinic の Kernohan²⁰⁾ らは glioma を Medulloblastoma, Astrocytoma, Ependymoma, Oligodendroglioma 及び Neuroastrocytoma に分け、夫々分化の程度により Grade I からIVに区別することを提唱した。Grade I とは、腫瘍細胞の75乃至100%, Grade IIは50乃至75%, Grade IIIは25乃至50%, Grade IVは0乃至25%が分化した細胞からなる腫瘍である。細胞間結合力の弱い未分化の細胞が剥離の機会が多いことは当然であるが、脳脊髄液中の未分化の細胞のみを観察することによりその腫瘍の組織像を推定することは慎重でなければならない。

第1表 本邦大学病院脳腫瘍統計

Glioma	1067	32.2%
Meningioma	529	15.9
Neurinoma	399	12.1
Pituitary adenoma	365	11.0
Congenital tumor	318	9.6
Metastatic tumor	144	4.3
Vascular tumor	132	4.0
Granuloma	103	3.1
Primary sarcoma	22	0.7
Papilloma	15	0.5
Miscellaneous and unclassified	218	6.6
Total	3312	

一般に脳腫瘍細胞（腫瘍スタンプ標本による）は癌細胞（胃癌スタンプ標本）に比較して悪性度に乏しい。Papanicolaou 悪性度判定基準によれば、胃癌スタンプ標本10例中8例を Class IV乃至V、2例を Class IIIと判定したのに対し、脳腫瘍スタンプ標本では38例中4例を Class IV乃至Vと判定、残りの34例は Class III及

びIIの判定にとどまっている。Class IVとした4例中、3例は glioblastoma multiforme であり、1例は Medulloblastoma であつた。Class IIIと判定した腫瘍では、Astrocytoma Grade Iの1例、Neurinoma の1例、Meningioma の1例、Pituitary adenoma の1例である。

脳脊髄液中腫瘍細胞の特徴について Undritz⁶⁸⁾, Pruritt⁵⁾ 等は骨髓内の腫瘍細胞との類似性を、又 Spriggs⁵⁾ は漿液性滲出液内の腫瘍細胞の所見との相似性を強調している。一般に脳脊髄液中に剥離した細胞はその環境に順応して突起を失ない円型化する傾向がみられ、細胞変性特に細胞の膨化、変形、空胞変性が脱落後比較的早期にあらわれる。これは、他の体液中への剥離細胞の変性過程と似ており、脳脊髄液中の細胞鑑別は腹腔内滲出液・血液・尿中の腫瘍細胞判定の際の細胞所見と類似している。Papanicolaou の悪性度判定基準の適用について各研究者の態度は一致せず、悪性度判定基準をそのまま適用してきつつかえないとするものと³⁰⁾³²⁾、脳脊髄液中の特殊性を強調し判定の基準を新しく掲げているもの²³⁾²⁶⁾⁵⁵⁾とに分れている。

McCormick and Coleman (1962)²⁹⁾ は14例の腫瘍細胞所見より他領域の剥離細胞判定基準と異なるものではないとして次の各項を掲げている。

- (1): 核クロマチン含有量の増加（過染性）
- (2): 多核
- (3): 核分裂像
- (4): 細胞質内包含体（Cannibalism）
- (5): 異常腔胞形成（Vacuolation）
- (6): 核小体数の増加（Multiple nucleoli）
- (7): 細胞の増大（巨大化）
- (8): 細胞の集塊（Clumps）の所見に核分裂像又は細胞の増大（Giant forms）を伴なっている際には悪性度判定に役立つ。
- (9): 裸核細胞は転移性脳腫瘍（癌）によく認められた。

この McCormick and Coleman の基準の中、(9)のみは脳脊髄液中の脳腫瘍細胞の特殊性を示しているが、他の諸項目はすべて Papanicolaou の悪性度判定基準に包含されている。Platt⁴⁴⁾ は Glioblastoma multiforme, Astrocytoma, Oligodendroglioma の症例に細胞形態学的悪性細胞を、又 Kline et al.(1962)²¹⁾ は Rathke's pouch cyst から核濃縮を伴った過染性の細胞（Papanicolaou's classification Class IV乃至V）を検出しているし、Naylor and Path (1964)³⁶⁾ は glioma の核は悪性所見が顕著で

あると述べ、転移性癌細胞に比較してその相違を論じている。

未分化な脳腫瘍細胞については一般臓器の悪性腫瘍細胞に比して当然異なる点がないからではない。未分化な脳腫瘍細胞は胞体よりも核にその悪性度が顕著にあらわれる。核は大型⁽²³⁾⁽²⁶⁾⁽³⁰⁾⁽⁵⁵⁾のものがみられ、このような細胞では核・胞体比⁽²³⁾⁽²⁶⁾⁽⁵⁵⁾の増大も甚しいものがある。核クロマチン質の増加⁽²³⁾⁽³⁰⁾⁽³²⁾、多形性⁽²⁹⁾⁽⁵⁵⁾も癌細胞に比して著しい場合もある。Spriggs⁽⁵⁵⁾ (1954) は診断に際して、基本的判定基準を次の様に述べている。

(1) : 脳腫瘍細胞でなければみられない髄液中細胞である。

(2) : 脳腫瘍は形態学的に特異な多様性をもつが、細胞がこれと相似する。

(3) : 細胞は腫瘍細胞の特徴的所見の二三を具備している。即ち (a) 大型特に核が大きい、(b) 核・胞体比の増加、(c) 核の増大、(d) 同種の細胞相互間の大小不同、多形性、(e) 核分裂像をしばしば認める。これは未分化な脳腫瘍の形態学的特徴を強調している判定基準であつて、細胞の多様性は Glioblastoma multiforme 等では特に著しいので注意されねばない。しかし、核分裂像については McCormack et al.⁽²⁷⁾ (1957) も述べているように、未分化な腫瘍の場合でも、その数は比較的少なく、腫瘍細胞が非常に多く認められたときにみられるし、症例40の様に非腫瘍性細胞にも多数認められることもあり、核分裂像そのものを悪性度の判定基準とすることは問題がある。

その他 Kline⁽²²⁾ (1962) は細胞膜又は核膜の一方又は両者の欠除を、McCormack et al.⁽²⁷⁾ (1957) は孤立性細胞の他に細胞集塊 (clumps) を認めているが、一方 Kline は同定不能の Cluster があるので注意すべきであると述べている。Marks and Marrack⁽²⁵⁾ (1960) は多核、時には合胞体 (Syncytia) をみることがあると述べているが、著者は二三の症例で核の細かい分葉、Cellular irregularity を認め、更に核小体は大多数の症例で1乃至不明のものが多く、極く少数の細胞で核小体数の増加及び増大が認められることがあり、組織学的に悪性の腫瘍細胞で核小体の増加が認められるとは限らなかった。この事柄も脳腫瘍組織の多様性に基いているためと考えられる。

成熟型の脳腫瘍細胞の判定に関して、これらの細胞は Papanicolaou の悪性度判定基準によれば当然 Class II 乃至 III の良性異型細胞に包含されねばならない。

Naylor and Path⁽³⁶⁾ (1964) は、腫瘍細胞判定基準についての根拠を次の如く述べている。「(1) : 細胞は一般に細胞学的悪性度判定基準による悪性度を呈する。(2) : 細胞は正常脊髄液中には存在しない (foreign) 細胞である。即ち脳脊髄液中に出現する腫瘍細胞すべてが厳密に細胞形態学的悪性度を呈しているとは限らない。腫瘍細胞の判定に際し重要なことは脳脊髄液中でその細胞が foreign であるということである。」最も誤診しやすい細胞は Macrophage であり、Macrophage の細胞の大きさの程度は区々であり、長時間放置した脳脊髄液中で特に著しい。この事実については Cairns and Russel⁽⁶⁾ (1931) が既に注目し、リンパ球以外の単核細胞は常に腫瘍細胞としての疑念をもつて観察すべきであると述べている (McMenemey and Cumings⁽³¹⁾)。脳脊髄液系に腫瘍又は炎症等の慢性刺激が加わるときには、脳脊髄液細胞増多症が生ずるが、これらの異型細胞の大部分は細網内皮系細胞であり、腫瘍細胞との鑑別には超生体染色法、位相差顕微鏡法、稀にはペルオキシダーゼ反応を併用する事が有利である。症例40の脳肺吸虫症の髄液内細胞の如く、幼弱なプラスマ細胞様細胞及びその核分裂像が多数認められることもある。

脳室穿刺液では正常脳組織細胞の混入が多く多彩な細胞像を呈するので、これらの細胞との鑑別が必要である。

これらの非腫瘍性細胞の鑑別後、更に残された異型細胞を十分に検討し、臨床所見と比較して診断を下すべきであるが、診断後もその腫瘍組織の切片標本及びスタンプ標本との細胞形態学的類似性を確認すべきである。

E : 脳脊髄液細胞増多症

腫瘍細胞陽性例の脳脊髄液中細胞数をみると、8例中6例では Pleocytosis が認められたが、Oligodendroglioma 症例では細胞数 $10/3\text{mm}^3$ で Pleocytosis は認められなかった。手術前に Pleocytosis のあつた症例は Astrocytoma で最も多かつたが、McMenemey and Cumings⁽³¹⁾ も Pleocytosis は Glioma で高率に認め、Corpus callosum 又は視束交叉に浸潤性に急速に播種する腫瘍で細胞数の著明な増加をみ、脳脊髄液に黄色調が認められるときは腫瘍の壊死又は出血を考えるべきで、一般に悪性度の指標になると述べている。McCormack⁽²⁸⁾ 等も細胞数が低値でも腫瘍細胞の認められた症例のあることを記載しており、細胞数の増加が腫瘍細胞の出現の指標になるとは考えられないが、腫瘍細胞陽性例

の組織像から考え、脳室系附近の腫瘍から出血がある場合腫瘍細胞の脳脊髄液内への大量の剝脱が起りうる」と推定される。

III 成 績

A. 異型細胞

脳脊髄液内には赤血球・白血球並びにリンパ球様細胞、細網内皮系細胞、神経細胞等が認められた。赤血球は速やかに変性に陥るが、リンパ球様細胞は多くは5乃至20 μ の小型の細胞で血液リンパ球に類似する。又、時に出現する大型リンパ球様細胞は直径約20乃至30 μ である。単球様細胞は大型リンパ球様細胞と類似した形態を呈することが多いが、核は単球特有のグロブ状の分葉傾向が認められ、クロマチン質も大型リンパ球に比して少ない。核・胞体比はやや大、胞体は好塩基性であるが、リンパ球様細胞に較べて弱く、全体に軟かい、しかし、これらのリンパ球様細胞・単球様細胞で核の異常分葉、クロマチン・パターンの変化等非定型的な像を呈することもある。頭部外傷例では主として上記の細胞がみられる。

細網内皮系細胞では、噴喉細胞は20乃至60 μ 、円形で核は1乃至2核、核網は柔かくクロマチン質に富み、核小体は不明又は1個程度で、核・胞体比は小さい。胞体は染色性に乏しく、細かいアズール顆粒の他に大型の粗大な噴喉顆粒が多数混在し、空胞を有することが多い。比較的幼弱な細胞は20乃至40 μ で、核・胞体比は大きく、胞体の好塩基性の強い細胞もみられ、時に腫瘍細胞との鑑別が困難なことがある。脳肺吸虫症の1例で非定型的なプラズマ細胞及び分裂期の細胞を多数認めた。本細胞は細胞集塊を形成し、個々の細胞の形態は円形、楕円形、えんどう豆状、一部に棘状の突起をもつなど細胞形態は種々であり、核も同様に様々な形を呈していたが、クロマチン・パターンは均質であり核小体は多くは不明、胞体はやや好塩基性である。

脳脊髄液の細胞学的診断を行なった症例は脳腫瘍患者51例、頭部外傷12例、水頭症3例であつた。

B: 脳腫瘍症例

脳腫瘍群中、組織診断の得られた症例は40例で、Glioblastoma multiforme 5例、Astrocytoma (I型よりIII型まで) 8例、Oligodendroglioma 3例、Meningioma 9例等である(第2表)。その他は腫瘍剔出不能及び非剖検のため組織像不明の11例である。脳脊髄液中腫瘍細胞検出例は脳腫瘍症例51例中8例で、第3表の如

く Glioblastoma multiforme 3例、Oligodendroglioma 1例、Craniopharyngioma 1例、Mélanosés neurocutanéé 1例、Neurinoma 1例、組織像不明例1例である。これを組織学的分類からみると Glioblastoma multiforme 5例中3例、60%、Oligodendroglioma 3例中1例、33.3%、Craniopharyngioma 2例中1例、50%である(第3表)。症例中腫瘍細胞を検出しなかつた腫瘍群は Astrocytoma (Grade I, II, III) の8例、Meningioma の9例、Pituitary adenoma、Metastatic tumor の各2例、Medulloblastoma 1例等である(第3表)。

陽性例では Glioblastoma multiforme (症例1)、Mélanosés neurocutanéé (症例16) の各例は、開頭術施行前の脳脊髄液中に腫瘍細胞を検出し、術前診断を下した症例である。組織像不明例(症例41)は臨床症状で Pinealoma を強く疑い、脊髄液中腫瘍細胞を多数検出したが、腫瘍剔出術は施行し得なかつた。Astroblastoma の1例(症例33)、Oligodendroglioma (症例7) の陽性例は第2回目の開頭術施行前に腫瘍細胞を検出し、Craniopharyngioma (症例38) は手術後に陽性となつた。Glioblastoma multiforme (症例19) 及び Neurinoma (症例17) はその末期に腫瘍細胞を検出した。

脳脊髄液中に検出した腫瘍細胞は、数が比較的少なく、全標本中数個乃至数十個にすぎず、出現した腫瘍細胞は主に孤立性であつて細胞集塊を認めたのは症例1の Glioblastoma multiforme のみであつた。又特異な症例として、これらの細胞から組織学的決定診断を下し得たのは、胞体に含有されたメラニン色素顆粒により特徴ある細胞像を呈した Mélanosés neurocutanéé (症例16) である。

一般に Glioblastoma multiforme の細胞は、多形性の著しいもの又は比較的少ないもの等、非常に変化に富んでいる。スタンプ標本の一例では細胞は異型性に富み、多くは単核、時に二核又は三核で円形乃至卵円形であるが、分葉傾向が強く、クローバー状を呈するものも認められる。核・胞体比は一般に大きく胞体は好塩基性で、ギムザ染色で細胞境界は概ね鮮明である。本例では以上の所見より、Papanicolaou の悪性度判定基準によつて Class V と判定した。

症例19(第1, 2図)の脳室液中の Glioblastoma multiforme 細胞は、全標本中21個認められた。細胞は概ね円形で50乃至80 μ 、細胞境界は不規則、核はクロマチン質に富み、核小体は不明・核・胞体比はやや大きく、胞体は染色性に乏しいものから好塩基性の強い

第2表 症例番号及びその組織像。脳脊髄液中腫瘍細胞

Case No.	組	織	像	検 体	細胞数	腫瘍細胞	そ の 他
1	Glioblastoma multiforme			V. L.	3,352/3	(+)	血中腫瘍細胞(+)
2	Astrocytoma			V. L.	89/3		
3	Astrocytoma (Grade II)			L. L.	4/3		Cyst 内容液中 腫瘍細胞(+)
4	Meningioma			L. L.	0/3		
5	Meningioma			L. L.	11/3		
6	Meningioma			V. L.			
7	Oligodendroglioma			L. L.	10/3	(+)	
8	Glial Tumor (unclassified)			L. L.			血中腫瘍細胞(+)
9	Mixed Tumor of I. Lacrimal G			L. L.			
10	Meningioma			L. L.	12/3		
11	Glioblastoma multiforme			V. L.	3/3		
12	Glioblastoma multiforme			L. L.	90/3		
13	Astrocytoma (Grade III)			L. L.	57/3		
14	Papillary adenocarcinoma			V. L.	35/3		
15	Oligodendroglioma			V. L.			
16	Mélanosés neurocutanéé			L. L.	158/3	(+)	
17	Acoustic neurinoma			V. L.	198/3	(+)	Cyst 内容液中 腫瘍細胞(+)
				V. L.	210/3		
18	Meningioma						
19	Glioblastoma multiforme			V. L.	6/3	(+)	
20	Plattenepithelcarcinom			V. L.	1/3		
21	Meningioma			L. L.	6/3		
22	Meningioma			V. L.	431/3		
23	Medulloblastoma			V. L.			血中腫瘍細胞(+)
24	Chromophobe Adenoma			V. L.			
25	Craniopharyngioma			L. L.			
26	Astrocytoma (cerebellum)			V. L.			
27	Astrocytoma (cerebellum)			V. L.	0/3		
28	Meningioma			V. L.			
29	Cerebral Paragonimiasis			L. L.	0/3		
30	Acoustic neurinoma			L. L.	1/3		
31	Meningioma			L. L.	1/3		
32	Neurinoma			V. L.			
33	Astroblastoma			L. L.	100/3	(+)	
34	Oligodendroglioma			V. L.	3/3		Cyst 内容液中 腫瘍細胞(-)
35	Neurilemmoma			V. L.	9/3		
36	Astrocytoma			L. L.	61/3		
37	Oligodendroglioma			V. L.	276/3		
38	Craniopharyngioma			L. L.	125/3	(+)	
39	Astrocytoma (Grade I)			L. L.	170/3		
40	Cerebral Paragonimiasis			L. L.			プラスマ細胞(+)
41	Unknown (Pinealoma?)			L. L.	359/3	(+)	

注 L. L.; 腰椎穿刺液 V. L.; 脳室穿刺液

第3表 The Accuracy of Detection of Neoplastic Cell in C. S. F.

Type of Tumor	No. Pt.	No. Pt. with Tumor Cells in C. S. F.
Glioblastoma multiforme	5	3
Astrocytoma (Grades I, II, III)	8	0
Oligodendroglioma	3	1
Medulloblastoma	1	0
Neurinoma	1	1
Meningioma	9	0
Pituitary Adenoma	2	0
Craniopharyngioma	2	1
Mélanosés neurocutanéé	1	1
Metastatic Tumor	2	0
Mixed Tumor of Lacrimal Gland	1	0
Unknown	11	1
Paragonimiasis	2	0
Total	51	8

ものまで種々で、核分葉がなく核膜の肥厚が認められるものもあり Class IV と判定した (第4, 5, 6図)。その他紡錘形の単核細胞 (長径約40 μ) も認められたが悪性像がなく Glia cell であろうと推定した。本症例の腫瘍スタンブ標本では細胞は30乃至100 μ で、これらのうち未分化のものでは核網構造が密でクロマチン質に富み、大きな分葉を有し、核小体は明らかに認めず、脳脊髄液中に検出した大型細胞との相似性が認められた (第3図)。

症例1 (第7図) の脳室穿刺液中の Glioblastoma multiforme 細胞は、全標本中28個認められた。細胞は40乃至70 μ で比較的大型の細胞で核はクロマチン質に富み、1乃至2個、核小体は不明、細胞の境界は鮮

明、異型性は著しく、核・胞体比は大、核形は不規則で、一部に陥凹を認めるものもあるが、クロマチン質の不規則性は認められ、胞体はやや染色性に乏しく、一部封入体と考えられる比較的大型の顆粒を多数包含し、悪性度は class IV と判定した (第11図) が、スタンブ標本は得られなかった。剖検時所見では腫瘍は左側 Ncl. medialis thalami の後方から脳室に沿つて、一部は右側脳室壁に、一部は両側脳室前角の正中壁下面及び左側側壁に及び、この部に於ては出血を伴い、更に下方は視束交叉部、右大脳脚に達する灰白色の軟かい大きな腫瘍であつた。

症例7の Oligodendroglioma の脳脊髄液中腫瘍細胞は円形、直径約45 μ の概ね同大の細胞であり、核は円形、クロマチン質は中等度、核小体不明、核膜の肥厚が軽度に認められる。核・胞体比は中等度、胞体は染色性に乏しく悪性度は Class III と判定した (H・E染色による)。

症例5の Craniopharyngioma の腰椎穿刺液中腫瘍細胞は細胞の大きさ50乃至100 μ 、核は大型でえんどう豆状に一部切れ込みを有し、核網構造は密、核膜は明瞭であるが、薄く、核小体は不明、核・胞体比は大で、胞体は淡く青染し、大型の顆粒が散在するのを認めた。その他の細胞の多くは小型で腫瘍細胞とは判定できなかった。以上の所見より悪性度は Class III と判定した。

Mélanosés neurocutanéé (症例16) の腰椎穿刺液中には著しく多数の細胞が認められた。細胞 (ギムザ染色) は概ね円形、直径約20乃至60 μ 、核は1乃至2個で円形又は卵円形、核クロマチン質中等又は乏しいものもみられ、核小体は明確でない。核膜の肥厚も認められず、核網構造は密で胞体は好塩基性やや強く、黒色の微細な顆粒を多数包含し、メラニン色素顆粒の多

第4表 C. S. F. 中腫瘍細胞陽性症例

Case No.	組	織	像	陽 性 時 期	細 胞 数	蛋白質	Pandy
1	Glioblastoma multiforme			手 術 前	3,352/3		(±)
19				末 期	6/3		
33	Astroblastoma			第2回手術前	100/3		
7	Oligodendroglioma			第2回手術前	10/3		
38	Craniopharyngioma			手 術 後	125/3	2 以下	(卅)
17	Neurinoma			末 期	198/3	4	
16	Mélanosés neurocutanéé			手 術 前	158/3	4.5	
41	Unknown (Pinealoma?)				357/3		(卅)

い細胞は、このために胞体が黒色となり、核及び核小体等細胞の微細構造の観察はできなかった(第13, 14, 15図)。これらの細胞群の他、一部細網内皮系細胞、赤血球、白血球細胞が多数認められたが、脱落したメラニン顆粒を喰喰する細胞もみられた。本症例の剖検時、延髄部の腫瘍スタンプ標本では、メラニン色素顆粒を豊富に含有する比較的異型性に乏しい腫瘍細胞群を認め、脳脊髄液中のメラニン細胞と全く同一所見を呈していた。

剖検所見：屍体外表では、前胸部、背部、上腕、大腿、頭部皮膚に斑状の有毛性母斑を認めた。中枢神経系は脳、小脳、脊髄など中枢神経すべてにわたって軟膜に斑状或いは点状に黒色を呈し、組織学的には(第12図)、軟膜はメラニン色素の豊富な色素細胞がび慢性に浸潤しており、さらに脳実質においては主に血管周囲性に軟膜より浸潤を認める。浸潤性色素細胞はメラニンが胞体内に核が不明になるほど豊富に存在し、色素をもたない細胞は殆んど認められない。これらの細胞は球形、楕円形又は紡錘形を示し、多形性、大小不同性を示す。核分裂像は明らかでない。

組織像不明例(症例41)の腰椎穿刺液中には多数の白血球及び少数の組織球が存在し、これに混在し、多数の腫瘍細胞を観察した。細胞は直径約50 μ 前後で核は単核又は双核、核分葉はなく、核小体不明乃至1, 2個、核小体の比較的大型の細胞も認められた。時に細胞群の中には封入体を包含する細胞も観察した。細胞辺縁は全体的に不整で一部突起状になり、その境界は不鮮明となっており、悪性度 Class IIIに相当し、腫瘍細胞と判定したが、腫瘍の組織分類は下し得なかった。

C：脳室穿刺液所見

脳室穿刺液中には異型細胞が多数認められ、赤血球、白血球が非常に多く、これらの細胞中に正常脳細胞、血管内皮細胞が多数混在するのを認めた。正常脳細胞中、膠神経細胞は比較的小型で、20乃至40 μ 、核は1個、クロマチン質は中等度、核縁平滑で核小体は小さく1乃至2個で、核・胞体比は中等度、胞体の染色性も中等度、細胞辺縁は不整で、境界不鮮明の部分もある。神経節細胞は大型で星状乃至紡錘状を呈することが多く、長径30乃至70 μ 、核は楕円形でクロマチン質中等度、核網構造は密で核小体は不明乃至1, 2個である。核・胞体比中等度、胞体の好塩基性中等度乃至軽度、稀に濃青色に染色される顆粒が認められる。これらの細胞が連続又は少数の細胞塊を形成して

みられることが多い、血管内皮細胞も数個連続して認められることが多く、細胞の大きさ、形は多くは紡錘形で核辺縁は鮮明であり、胞体の染色性は乏しく、時に淡桃色を呈することがある(ギムザ染色所見)。

脳水腫2症例の脳室穿刺液中には、紡錘形の比較的小型(20乃至40 μ)の細胞を認めた。核は円形であり、核小体は概ね1個、クロマチン質中等度であり、胞体は染色性に乏しく、境界は不鮮明であつたが、変性が強く、細胞種類の決定はできなかった。その他、同定不能の異型細胞も時に認められた。

D：囊腫内容液

腫瘍内の囊腫からの穿刺液4例で、3例に腫瘍細胞を認めた。Astrocytoma 2例、Meningioma 1例に腫瘍細胞を検出したが、全例にかなりの細網内皮系細胞、白血球を認めた。

E：細胞数との関係

腫瘍細胞を検出した脳脊髄液の細胞数は、腫瘍細胞検出時には全例に必ずしも細胞増多症を認め得ず、その程度はOligodendroglioma(症例7)の10/3、Glioblastoma multiforme(症例19)の6/3から、Glioblastoma multiforme(症例1)の3, 352/3と広範囲にわたり、腫瘍細胞陽性時の脳脊髄液の細胞数の増加との相関関係の一定の傾向は認められず、細胞数が少なくとも腫瘍細胞出現を認めることは注目を要する。その他蛋白量、糖量等の検査結果は検体数の不足より論ずることはできない(第4表)。

F：剖検による細胞脱落の根拠

死後剖検を行なつた症例は、陽性例8例中5例であり、剖検例全例に脳室壁又は軟脳膜への腫瘍の浸潤を認めた。特に症例16では延髄附近の軟脳膜より出血が著明であり、大部分の腫瘍細胞は出血に伴つて脳脊髄腔に連続している像を認める。症例1ではNcl. medialis thalamiの後方より脳室壁に沿つて発育した大きな腫瘍であり、一部に出血を認めた。上記2症例は何れも腫瘍非別出例であるが、腫瘍は脳脊髄液系附近で出血を起している。

G：流血中の腫瘍細胞

血液中の腫瘍細胞の検索は脳脊髄液の細胞学的診断を行なつた症例と同一症例について行なつたが、腫瘍細胞陽性例はGlioblastoma multiforme 1例、Glial Tumor 1例、Medulloblastoma 1例の計3例であり、陽性率は約6%であつた。

症例1のGlioblastoma multiforme 症例(第7図)は開頭術施行前、右肘静脈血中に3種の異型細胞を認

めた。細胞は、(1) 一群の細胞は直径約70乃至150 μ の著しい大型の細胞で長楕円形、偽足様の突起を有する形、紡錘形等の不規則な形を呈し、核は1乃至3個、クロマチン質に富むか、核網構造は密で、核辺縁は平滑、核分葉も認められなかつたが、核膜の肥厚が認められるものもあり、核小体は大型、1乃至2個で胞体の好塩基性は軽度で、細胞境界は多くは鮮明、胞体内には細かい空胞を多数包含する細胞も認められ、悪性度は Class IV で腫瘍細胞と判定した (第8図)。(2) 第二群の細胞は30乃至60 μ の大型円形又は楕円形、核は1個、概ね円形で多くの細胞ではクロマチン質は中等度であるが、一部の細胞ではやや増加しているものも認められた。核小体は不明乃至1個、胞体の好塩基性軽度であり、細胞境界は鮮明平滑であつた。これらの細胞群は比較的異型性に乏しく、Class III と判定したが、組織像と比較検討し、腫瘍に関係して異型増殖をした血管内皮細胞であろうと推定した (第9図)。(3) 第3群の細胞は孤立性に数個認められた。円形の30乃至50 μ の細胞であつて著しく好塩基性で核は1個乃至2個、核小体は不明、核・胞体比は著しく大きく胞体のクロマチン・パターンはやや不規則であり、強い染色性をもつ。これらの細胞は血液由来の細胞と判定した (第10図)。

Glial Tumor (分類不能、症例8) では脳腫瘍の再発後末期、腰痛を訴えた時期に右肘静脈血液中に腫瘍細胞を多数認め、同時期の腰椎穿刺液中には腫瘍細胞を検出できなかつた。腫瘍細胞は20乃至40 μ の比較的小型の細胞で概ね円形、核・胞体比は中等度、核は1個、核小体は小型で不明乃至1個、胞体は比較的好塩基性強く、境界鮮明であり、核分葉も認められなかつた (第20、21図)。悪性度は Class III と判定したが、組織標本 (第17図)と比較し腫瘍細胞と判定した。本例は非剖検例のため腫瘍細胞の血液中への流入過程について検討できなかつた。

Medulloblastoma (症例23) では腫瘍剔除術直後の病側頸静脈血中に直径約60 μ の腫瘍細胞を検出した。核はクロマチン質に富み、細かい分葉を有し、核小体は不明、細胞辺縁も不規則で胞体は著しく染色性に乏しく、核・胞体比は極端に大きく、裸核細胞の様にみえ (第23図)、Class V と判定したが、剔除腫瘍のスタンブ標本の腫瘍細胞では細かい核分葉、核クロマチン質の不規則性が見られ、核小体は不明、核・胞体比は大きく、胞体の染色性は乏しく (第22図)、血中腫瘍細胞と同一所見を認めた。

巨核球は7例に認められた。特に3例では開頭術直後の頸静脈血中に比較の数多く検出した。

IV 考按並びに総括

脳脊髄液の細胞学的診断法が早くから一部の学者によつて行なわれていたにもかかわらず、最近まで発展をみなかつたのは、脳脊髄液中細胞の変性が早期に、しかも高度にあらわれるため、細胞観察に困難を來すためであると考えられるが、脳腫瘍は腫瘍部位の性質上、特に天幕下腫瘍では検体となる脳脊髄液の採取に危険を伴うため、脳脊髄液を得られないことが多く、その他の場合でも脳脊髄液の採取量が少なく、検査に支障を來すことも応々にあり、異型細胞の出現の際、手術前に本検査を反復くりかえして行なうことは非常に困難である。

脳脊髄液中腫瘍細胞の検出はRavaut et al.(1903)⁶⁹⁾、Dufour¹²⁾(1904)によつて初めて行なわれた。DufourはWet-film Techniqueによつて、巨大細胞の集塊をCounting Chamber内に認め、Spiller (1907)²⁵⁾はEpendymoma 症例で第4脳室液中に腫瘍細胞を検出したが、脳腫瘍細胞陽性例報告は数少なく、1956年PapanicolaouがExfoliative Cytologyを確立する年代に至つて文献が多くみられる様になつた (第5表)。

A: 腫瘍細胞の脳脊髄液中陽性率

脳腫瘍患者51例の脳脊髄液中、腫瘍細胞が検出されたのは8例 (第3表)であり、15.6%に当る。Naylor and Path³⁶⁾は脳腫瘍102例中126例、25.5% (但し囊腫内容液中腫瘍細胞陽性例4例を含む) (第6表)、Kline²³⁾は96例中31例、41%に腫瘍細胞陽性、Bots et al⁵⁾は31例中16例、51% (第7表)で腫瘍細胞検出率は著者のそれに比して一般に高いが、一部囊腫内容液中の腫瘍細胞陽性例を包含して報告しているものもあり、陽性率を一率に比較するのは妥当性を欠くものと考えらる。

症例の差異、症例数の多寡、細胞収集法、細胞判定基準に関して種々の要因が陽性率を左右するであろう。

脳腫瘍細胞が脳脊髄液中に出現するためには、(1)腫瘍が脳室系に露出しており、(2)ここから腫瘍細胞が剝離脱落せねばならぬことは周知の事実であるが、腫瘍が脳室系に露出しているということは、脳室又はSubarachnoid spaceに腫瘍がContactしていることであつて脳腫瘍はこのContactをもつていないものが多い³⁷⁾。しかし文献上、原発性脳腫瘍のSubarachnoid me-

第5表 Reported Cases of Malignant Cells identified in C. S. F.

Author	Type of Growth and Remarks
Dufour 1904	Cauda equina tumor. Doubtful interpretation of large cells in C. S. F.
Rindfleisch 1904	Tumor of third ventricle.
Léri and Cotola 1905	"Epithelioma" of lumbar cord thought to be ependymal origin.
Leoper, Crouzon 1906	"Sarcoma" of occipital cortex (drawings).
Sicard, Gy 1908	Sarcoma of dura mater (drawings)
Guillan, Verdun 1911	Ependymal glioma of corpus callosum (drawings)
Fischer 1922 (Part II, Case 1)	Multiple tumors of brain and cord, ? type
Fischer 1922 (Part II, Case 2)	Melanosarcoma of brain
Fischer 1922 (Part II, Case 3)	Glioma
Fischer 1922 (Part II, Case 4)	Unproved spinal tumor
Fischer 1922 (Part II, Case 5)	Sarcoma of spinal dura
Cairns, Russel 1931	Pituitary adenoma
Ostertay 1932 and 1933	Spongioblastoma of cerebellum (photographs)
Ford 1937	Medulloblastoma
Walt 1937	Medulloblastoma
Schroeder et al. 1945 (2nd Case)	Glioma of cerebellum (photograph)
Platt 1951 (Case 5)	Glioblastoma multiforme (ventricular aspiration; no evidence of meningeal spread) (photograph)
Platt 1951 (Case 6)	Medulloblastoma (cisternal fluid; photograph)
Platt 1951 (Case 7)	? Malignant lymphoma involving spinal cord (photograph)
Ford 1952	Medulloblastoma (no description)
Larsoa et al. 1953 (Case 4)	Astroblastoma III in r. hemisphere.
Larson et al. 1953 (Case 5)	Astrocytoma II in posterior parietal.
Spriggs 1954 (Case 5)	Medulloblastoma
Spriggs 1954 (Case 6)	Glioblastoma multiforme involving pineal region and thalamus.
McCormack et al. 1957 (Case 20)	Medulloblastoma
McCormack et al. 1957 (Case 21)	Pinealoma
McCormack et al. 1957 (Case 22)	Glioblastoma multiforme
Adams 1958 (Case 2)	Glioblastoma multiforme
McMenemey, Cumings 1959 (Case 1)	Astrocytoma grade IV, left frontal region (photograph)
McMenemey, Cumings 1951 (Case 2)	Oligodendroglioma, found in the head of the l. caudate nucleus extending into the frontal lobe and also backwards.
McMenemey, Cumings 1959 (Case 3)	Chromophobe adenoma (photograph)
McMenemey, Cumings 1959 (Case 4)	Meningioma (photograph)
McMenemey, Cumings 1959 (Case 12)	Chordoma (photograph)
McMenemey, Cumings 1959 (Case 13)	Plasma cell myeloma, extradural tumor (photograph)
Marks, Marrack 1960 (Case 1)	No biopsy, medulloblastoma
Marks, Marrack 1960 (Case 2)	Astrocytoma (Grade III)
Marks, Marrack 1960 (Case 8)	Medulloblastoma
Marks, Marrack 1960 (Case 10)	Melanoma (ventricular fluid)
Marks, Marrack 1960 (Case 11)	Astrocytoma
Marks, Marrack 1960 (Case 14)	Astrocytoma

t stasis は比較的高率に認められている。即ち, Cairns and Russel⁵⁾ は中枢神経系の腫瘍22剖検例中 8例に Subarachnoid Metastasis をみ, Polmetteor and Kernohan⁴⁵⁾ は Medulloblastoma, Astrocytoma, Ependymoma 等を含む42例の全例に Pia への浸潤を認めて

おり, 高度に血管に富む組織が悪性細胞の生着に適当な栄養を供給しているからであろうと推論している。

腫瘍細胞が脳脊髄液中に shed されるか否かということは, 腫瘍の細胞間結合力 (Cohesiveness) による。一般的には腫瘍は組織学的には互に強固に結合した細

第6表 The Accuracy of Detection of Neoplastic Cells in C. S. F.*

Total No. Cases examined	Confirmed Neoplasms			Non-neoplastic Diseases			Overall Accuracy
	Total	+	%	Total	-	%	
313	102	26	25.5	211	208	98.6	74.7%

* Naylor and Path³⁶⁾ (1964)

第7表 Results of Study of Spinal Fluid Specimens-From 1669 Patients with Proved Intracranial Tumors**

	No. Pt.
With spinal specimens examined	1,669
With proved intracranial tumor*	96
With tumor Cells in spinal fluid	31 (41%)

* Proved histologically during operation or autopsy.

** Kline (1962)

胞で構成されており、細胞は容易に剝離しない。腫瘍細胞間の結合力については、組織培養した悪性腫瘍と良性腫瘍をマイクロマニプレイターで引き離すときの力を測定し、前者の結合力が弱いと云われ⁸⁾、又腫瘍塊を振盪すれば腫瘍細胞がまず分離してくるとも云われる³¹⁾。このように特に悪性腫瘍において、細胞間結合力 (adhesiveness) の低下がみられる原因として Ca^{++} の減少が挙げられている⁹⁾。又腫瘍細胞、特に乳癌細胞ではアメーバ様運動を行なつて自ら位置を変えることも確かめられており¹⁴⁾、これと腫瘍組織周辺部に蛋白分解酵素が多いこと⁵⁸⁾と考え合わせると、腫瘍細胞自体の力で脳脊髄液中へ侵入する可能性もあり得ると考えられる。Craniopharyngioma, Meningioma, Neurilemmoma, Glioma の成熟型, Chromophobe adenoma 等は、細胞剝離がおこりにくい腫瘍であり、文献でもこれらの腫瘍細胞の検出例は少なく、時にみられても嚢腫内容液中に認めた症例等、特殊な例である。著者のCraniopharyngioma の陽性例も手術前の脊髄液では腫瘍細胞は認められず、手術によつて嚢腫内容が脳室腔と交通性になつて初めて脊髄液中に腫瘍細胞が出現したものである。これらの腫瘍に対して Medulloblastoma, Glioblastoma multiforme 等の腫瘍細胞陽性率は比較的高く、著者の経験でも Glioblastoma multiforme 5例中3例に腫瘍細胞を認めた。しかし側脳室へ浸潤している Metastatic carcinoma 及び Glioma の脳脊髄液中に腫瘍細胞陽性率を比較すると、前者が後者よりも高率であるといわれている³⁶⁾。即ち、1962年以前に報告された脳脊髄液中に腫瘍細胞陽性例95例中53例は転移性脳腫瘍であり、Kline²¹⁾は39例中16例、Bots et al.⁵⁾

は16例中3例の転移性脳腫瘍例を記載している(第8表)。又、metastatic carcinoma の中でも文献上記載例は adenocarcinomatous の症例が殆んどであつて、Squamous cell carcinoma 細胞陽性例の確実な症例は唯一例のみであり、残りの少数例は分類不能の転移癌の症例であつた。著者には癌転移症例はなかつたが、これらの事実から癌転移及び原発性脳腫瘍共に組織形態の相違によつて、各々固有の細胞剝離の難易があると考えらる。

Kline²¹⁾は陽性率が低いことの理由として、「(1)検体として使用できた脳脊髄液の量が非常に少なく、もし大量の脳脊髄液の採取が可能であるならば検出率は更に向上するであろう。(2)腫瘍が脳室又は脳膜に浸潤しているか否かによつて腫瘍細胞の脳脊髄液中細胞陽性率は決定される」。と述べている様に、大量の脳脊髄液を頻回に検索可能であれば、腫瘍細胞検出率は更に向上するであろう。

B: 脳腫瘍細胞各型の細胞学的特徴

脳腫瘍細胞の判定に当つて脳腫瘍細胞の組織型による特徴をよく把握しておかなければならない事は勿論であるが、組織分類上同一型の腫瘍であつても、その細胞形態は広い変化の幅があるために実際に細胞形態から判定を下すことは応々にして困難なことが多い。また、Glioma 例えば Astrocytoma を細胞診で判定する場合にはすべての腫瘍細胞が同一条件で脳脊髄液中に剝離するとは限らないし、例え成熟型細胞と未成熟型細胞が脳腫瘍中の細胞と同じ比率で剝離したとしても、成熟型細胞は良性異型細胞との鑑別が困難となり、組織診断とのずれが生ずることがある。殊に、

第8表 Incidence of Malignant Cells in C. S. F. in Various Intracranial Tumors

Author	Bots et al (1964)		Kline (1962)		Naylor et al (1964)		Aoyagi (1966)	
Type of Tumor	No. of Patients	Tumor cells found	No. of Patients	Tumor cells found	No. of Patients	Tumor cells found	No. of Patients	Tumor cells found
Astrocytoma (G. I)	1	1	13	4	17	2	8	1
(G. II)	1	0						
(G. III)	3	2	13	7	7	3	5	3
(G. IV)	5	1	13	4				
Ependymoma (G. I)			2	0	15	5	0	0
(G. II)	1	1						
(G. III)	1	1						
Oligodendroglioma	1	1	1	0	1	1	3	1
Meningioma			6	3	6	0	9	0
Medulloblastoma			2	2	7	3	1	0
Neurilemmoma	2	0	5	0	4	0	4	1
Neurofibroma	1	0			1	(1)		
Craniopharyngioma	2	2	2	1	6	0	2	0
Pituitary Adenoma	6	2			12	3	2	0
Hemangioblastoma, -sarcoma					5	0		
Sarcoma giganto-cellulare	1	0						
Perithelial Sarcoma			1	0				
Reticuloendothelial Sarcoma					1	1		
Metastatic Melanoblastoma					2	1		
Mélanosés neurocutanéé							1	1
Hodgkin's Disease			3	0				
Leukemia			1	0				
Metastatic Ca.	4	3	33	16	14	5	2	0
Choroid plexus Ca.			1	1				
Pinealoma					4	1		
Malignant Teratoma			1	1				
Paragonimiasis							2	0
Total	31	16	96	39	102	26	39	7

注 () ; Cyst 内容液 C.S.F. ; Cerebro-spinal Fluid

Glioblastoma multiforme では腫瘍の性質上細胞形態の変化が多彩を極め、癌細胞、肉腫細胞等と誤診することもあり、観察者の意見の一致をみないこともある。以下主な腫瘍の細胞学的特徴について述べる。

(1) Medulloblastoma

小型の細胞はリンパ球とほぼ同じ程度の大きさを示すことがあり、リンパ球との鑑別が容易でないことは諸家の一致した意見である。Kline²¹⁾ は脳脊髄液中陽性例を観察し、細胞は小さな cluster として配列し、核はクロマチン質に富み、核辺縁は不規則 (irregular

nuclei)、少量の胞体を有するか又は欠除し、他の腫瘍細胞より非常に小さく、少数はリンパ球よりやや大きい程度であつた、と述べている。

Medulloblastoma の細胞は小型²²⁾²³⁾、円型²²⁾であるが、大型であることもあり、約9乃至15 μ ⁵⁵⁾、核はクロマチン質に富み²²⁾²³⁾⁵⁵⁾、その辺縁は不規則²³⁾である。胞体は非常に少ない⁵⁵⁾か又は中等量⁶³⁾であり、核・胞体比は増大⁵⁵⁾している。これらの細胞は孤立性⁶³⁾に散在するが、時には細胞集塊²³⁾⁵⁵⁾⁶³⁾をみることもあり、更にその細胞配列は Pseudrosette⁴⁶⁾を形成する

こともある。

著者は流血中陽性例(第23図)で孤立性の medulloblastoma 細胞を観察したが、やや大型で核はクロマチン質に富み、細かい核分葉が著しく認められた。核小体不明、核膜の肥厚はみられず、胞体は好塩基性で顆粒は認められず、核・胞体比は増大し細胞辺縁も不規則であった。

Medulloblastoma は meninx に浸潤することが多く、しかも細胞結合は粗で容易に脱落する²²⁾ことはよく知られている。一般に本細胞の小型の anaplastic cell は "primitive" chromatin pattern, 核胞体比の増大、細胞集塊等により診断する⁵⁵⁾。

(2) 神経膠腫

神経膠腫を診断するためには、腫瘍を特徴づける細胞 (type cell) を決定し、組織診と同様組織発生などの段階にあらわれる細胞に匹敵するかという点に基礎をおいて分類すべきであると考えられるが、実際には困難なことが多い。

(a) Oligodendroglioma

Bots et al.⁵⁾によれば、細胞は中等度の胞体を有し、胞体は灰色がかつた桃色を呈す。境界は明らかであるが、非常に明瞭とは云えない。胞体の色は中央部はうすく周辺部になるに従って濃くなる。核は monomorphic で、クロマチン質は中等度、核小体はみられない。核分裂像は認められず、細胞集塊も少ない⁵⁾(ギムザ所見)。その他細胞の明確な記載例はあまり見当たらない。

(b) Astrocytoma

最も分化の程度の高い成熟型に属する腫瘍で、組織学的には悪性の徴候はなく、細胞の密度が高く、形質の相互の状態が不明瞭な場合には単調な核の isomorphism によつて鑑別する。

脳脊髄液中の Astrocytoma 細胞の記載は数例認められる。Naylor³⁶⁾は irregular hyperchromatic nuclei で比較的大きな核小体をもつ細胞を認め、Kline²¹⁾は15例(Grade I 及び II を4例、Grade III 7例、Grade IV 4例)について、孤立性の細胞が殆んどで、大多数は長く直径約20 μ 、核は Chromatin clump があり、irregular であつた。胞体は極端に少なく 'むち' の様に長くなっており、稀に楕円形又は円形を呈し、細胞境界は irregular でクロマチン質の多い核を有し、胞体の少ない細胞も認めたと述べている。これらは主として未分化な細胞に関する所見であろう。

スタンプ標本所見(ギムザ染色)で Astrocytoma

grade II では細胞の異型性は殆んどみられず、大多数の細胞は円形で、核も円形、核のクロマチン質はやや多いが、クロマチン質の不整は認められず、核小体の増大もみられなかつた。核・胞体比は中等度、胞体はやや好塩基性で、核縁及び細胞境界の不規則性及び紡錘形の細胞は認められなかつた。

Bots et al.⁵⁾はギムザ染色での脳脊髄液中、Astrocytoma について比較的胞体多く、境界不鮮明でピンク色を呈し、monomorphic、核は polymorphism, hyperchromasia、分葉、dumbbell shape を呈さず、細胞の大部分は1個乃至それ以上の核小体が認められたが、核分裂像は殆んどみられない。

(c) Glioblastoma multiforme

Glioblastoma multiforme の組織像は多形性の形容さながらで、海綿芽細胞のもつ分化の各段階に対応した細胞の多彩な形態をそのままついている。

Bots et al.⁵⁾は Astrocytoma Grade IV、V の細胞所見について、強い polymorphism が特徴的で細胞境界は鮮明、胞体は好塩基性、巨大細胞や長い突起をもつ細胞が多く認められた。胞体の量は種々であり、少量のことも多い。核は比較的大、クロマチン質に富み、多核細胞が多く、核分裂像も多くみられ、二三の細胞では autophagocytosis の所見もあつたと記載している。Spriggs⁵³⁾は12乃至22 μ 、通常単核で finely scattered chromatin をもつと述べているが、Glioblastoma multiforme の細胞は成績の項で記した如く各症例でその細胞学的特徴は一定せず、細胞数が少ないときは悪性度の強い細胞は癌細胞と鑑別が困難なことがしばしばであるが、これらの細胞の多様性が顕著なものでは断定が可能な場合が多い。

C : 手術操作の腫瘍細胞脱落に対する影響

手術的侵しゅうが腫瘍細胞の脳室系への脱落に何らかの役割を果すであろうことは当然考えられる事である。症例38は開頭術前に脳脊髄液中腫瘍細胞陰性であつたが、手術後に腫瘍細胞が検出された。本例は手術的に、Craniopharyngioma の嚢腫内腔と脳室腔とを交通性にしたために、嚢腫内容液中の腫瘍細胞が脳室液中へ流入したものである。

症例33(Astroblastoma 第16図)及び症例7(Oligodendroglioma)は第2回目の腫瘍剔除術直前に少数の腫瘍細胞を認めた症例であるが、術後特に腫瘍細胞の増加を認めなかつた。

症例1(Glioblastoma multiforme)も手術直前の脳室穿刺液中に腫瘍細胞を検出し、減圧開頭術後再び腫

瘍細胞を認めたが、前例と同じくその急激な上昇は認められなかった。

症例16 (Mélanozes neurocutanée) は手術前、腫瘍細胞を検出し、減圧開頭術後の腰椎穿刺液中に急激な腫瘍細胞の増加を認めた症例である。本例の剖検時の腫瘍組織は軟脳膜にビマン性に浸潤し、血管に富み、出血部位が認められ、手術的侵しゅうが脳室系に露出する腫瘍部位に直接加えられたことと、手術後の脳浮腫、脳圧亢進が腫瘍内の出血を助長し、脳室系への大量の腫瘍細胞脱落をひきおこしたものと考える。

脳腫瘍細胞の脳室系内剝脱に対する手術操作の影響は腫瘍の組織構造の相違による。即ち、(1)細胞間結合力の低い未分化の腫瘍、(2)血管に富み出血傾向をもつ腫瘍組織、(3)一部に壊死巣を有する巨大な腫瘍では手術操作によつて簡単に腫瘍細胞の剝脱を生ずる。これらのことは、一般的に成熟型の腫瘍ほど細胞脱落が少なく、未分化な腫瘍はその程度に応じて腫瘍細胞の剝離傾向が強くなると云えるが、脳腫瘍組織は他の腫瘍に比して元来剝離しにくいものとされ著者の成績も概ねこれを裏づけている。

D：腫瘍細胞の転移について

症例8 (Glial Tumor 分類不能) は左前頭葉の腫瘍を剔出後、約9ヵ月後腫瘍の再発により再び同部の腫瘍剔出術を行なつた症例である¹⁸⁾。この脳腫瘍組織所見は Oligodendroglioma で、腫瘍は脳室壁に浸潤性発育を示しているが、特徴的なことは血管を中心としてそのまわりに概ね小型で球形乃至嚢子状の細胞よりなり、細胞境界は明瞭で胞体は明るく核は丸くクロマチンに富み、核分裂像も認める腫瘍細胞が多層に増生している。また、場所によつては Pseudorosette を形成している (第17図)。

更に第2回目の腫瘍剔出後脊髄腫瘍の症状が発来し、第21病日に第1から第4腰椎の高さで椎弓切除術を施行し、硬膜外において第1から第4腰椎の部に血管に富んだ腫瘍を認め、一部を剔出した。この脊髄腫瘍の病理組織所見は、腫瘍細胞は球形で比較的小さく、髄様密に増殖し、核は単核性のクロマチンに富み核分裂像も多数認められる。全体に胞状構造を示し血管も豊富である (第18図)。これらの所見は前回手術で得られた脳腫瘍の材料と類似した所見である。

椎弓切除術の施行された前後5日間にわたり毎日一回肘静脈中腫瘍細胞の検索を施行し、術後4日目の血中に極めて多数の腫瘍細胞を認めた (第20, 21図) が、脳脊髄液中には、脳腫瘍剔出時より血中腫瘍細胞検出

当日まで前後3回にわたつて検索をくりかえしたが、腫瘍細胞はみられず、検出された血中腫瘍細胞は脊髄腫瘍細胞よりも脳腫瘍細胞に類似している。脳脊髄液中での腫瘍細胞検出は、採取時期がずれたため検出できなかった。

本例は末剖検例のため断定はできないが、(1)臨床的に脊髄腫瘍の症状が脳腫瘍症状より9ヵ月以上遅れて出現していること、(2)脊髄腫瘍の組織像が脳腫瘍のそれに類似していること、(3)末梢血中に多数の腫瘍細胞を認めたことと考え合せて脳腫瘍の血行性による脊髄転移が疑われ、厳密には Weiss⁶²⁾ のB乃至C群に属する症例であろう。Willis⁶⁴⁾ は血管内の腫瘍血栓を血行性転移の主因と考え Winkelman⁶⁵⁾ 所⁶⁶⁾らは Glioma の組織が血管内に侵入することは困難であり、脳腫瘍細胞が軟脳膜を破り得たとしても、血管壁を穿破して血行性の栓子として伝搬されることは考えられないとしている。しかし、症例23 (Medulloblastoma) で腫瘍剔出術直後の流出頸静脈血中に腫瘍細胞を認めた (第23図) 如く、手術操作によつて脳腫瘍細胞が流血中に流入するのは、一般臓器の手術後癌細胞の流血中出现機序と全く同一であろうと考えられるが、Abbott¹⁾ は外科的操作による頭蓋内圧の降下が腫瘍細胞の血管内侵入を助長し、その結果、肺、肝に転移が生ずると報告している。著者は、(1)腫瘍剔出の際の血管壁の破壊及びこれに伴う出血、(2)血圧の変動、(3)術中の急激な脳圧の上昇及び下降、(4)術後脳浮腫及び脳圧亢進等種々の要因が腫瘍組織構築上の特性と結びつき腫瘍細胞の血管内侵入を助長するものとする。このようにして流血中に遊離した腫瘍細胞が他臓器に生着するためには種々の条件が必要で、実際にはその大部分が変性に陥り、やがては死滅するのであろう。一般に腫瘍細胞の転移形成には母床となる臓器と腫瘍細胞との親和性或いは細小血管の態度が関与すると考えられるが本態はまだ解つていない。脳腫瘍の発育増殖には培地として脳組織に類似する環境が必要であり、これに適合しない場合は自らを養い得ないで死滅する。しかし、Zimmerman⁶⁷⁾ は外科的操作が腫瘍の性格を変えるばかりでなく、Glioma の血行性転移の機会を与えるとしている。最近、摘出不能の脳腫瘍に対し、減圧の目的で Shunt Operation、特に Pudenz-Heyer's Ventriculoauriculostomy の適応が拡大されてきているが、脳脊髄液中の腫瘍細胞が直接流血中へ流入し転移形成の原因となることも考えられる。事実 Wolf⁶⁸⁾ は Glioblastoma multiforme で第3脳室壁に生じた腫瘍が

Ventriculo-pleural anastomosis によつて縦隔洞リンパ節と胸椎に転移した症例を報告している。

脳腫瘍に対する外科的治療が、頭蓋外転移という新しい問題を提起するようになった現在、脳腫瘍の外科的治療、術後の局所放射線治療の他に、制癌剤等の化学療法剤による全身療法を併用し、撒布された腫瘍細胞の絶滅を計らねばならない。

E : 臨床的意義

脳脊髄液中腫瘍細胞陽性例 8 例中、手術前に診断を下し得た症例は 2 例、全症例約 4 % で、出現率から見ると臨床診断価値はすぐれているとは云えぬ。しかし、2 例中 Glioblastoma multiforme の 1 例は脳圧亢進症状、脳神経学的検査法で脳腫瘍を疑つたが、脳血管写等の補助的診断法によつて腫瘍の局在は決定できず、剖検によつて腫瘍の局在を確認できた症例である。他は Mélanosés neurocutanée の 1 例で、本症例も脳圧亢進症状、内脳水腫を認めるのみで、脳腫瘍の診断ができなかつた症例であつて本邦に於いて過去に記載された 7 例は何れも手術又は剖検によつて確診された症例であり、手術前に診断を下した症例はみられない。又欧米でも、Olischer and Schröfer⁴¹⁾ (1963年) 等が Primäre Melanoblastomatose des Zentralnervensystems の髄液中に腫瘍細胞を検出し診断を下している 1 例がみられるだけであり、他は何れも生存中脳脊髄液の細胞学的診断が行なわれていないため手術前若しくは剖検前の診断が下し得なかつた症例である。脳脊髄液中腫瘍細胞検出率は非常に低率であるが、腫瘍細胞陽性であるということは、頭蓋内腫瘍が存在するということにすぎない³⁷⁾。しかし、脳腫瘍が疑われながら、臨床的、X線学的に局在病巣の診断を下せないとき、又は診断学的に疑問がもたれるとき、脳脊髄液細胞学的診断の価値が最も認められる。Meningeal carcinomatosis の様な発育形態をとる腫瘍、例えば Mélanosés neurocutanée 等は、局在病巣の症状を欠除し、応々 Meningitis との鑑別が困難となるが、脳脊髄液中腫瘍細胞の出現率は比較的高く、臨床診断に重要な役割を果す。特に Meningeal carcinomatosis で、原発巣が不明確な症例では、Meningitis との鑑別及び頭蓋内腫瘍の有無の指摘は、本検査法に待つ以外考えられない。

Glioma の脳脊髄液中細胞学的診断法の価値はあまり大きいとは考えられない。Glioma は一般的には脳脊髄液中への細胞の剝離がおこりにくく、腫瘍の大多数は補助診断法で適格に診断される。Glioblastoma

multiforme 等未分化型腫瘍の少数例で重要な役割を果すこともある。

Glioblastoma multiforme の 1 例 (症例 19) は腫瘍剔出術後、脳室液より腫瘍細胞を検出し、腫瘍が脳室系へ浸潤していることを推察し、Craniopharyngioma の陽性例では手術後の腰推穿刺液中に腫瘍細胞が存在することによつて、腫瘍内の囊腫が側脳室と交通性を持ち、手術の目的が達していることを証明した。これらの症例が示すように、腫瘍の再発の有無及び手術後の臨床症状が腫瘍の再発によるかどうか決定するためにかなりの意義がある。

又脳脊髄液細胞増多症が認められる症例において、細菌性脳膜炎か、又は単なる機械的刺激による細胞増多症かを決定できることが多く、脳肺吸虫症例は脳室壁に露出する腫瘍の慢性刺激による細胞増多症を細菌性脳膜炎と鑑別したが、更に文献上、Fungus cryptococcus neoformans³⁷⁾ 等の特殊な細胞による診断、Meningitis の細胞種類による型の診断及び治療経過中の細胞分布の変遷⁵⁰⁾等臨床診断及び治療に資するものがあると考えられる。

V 結 語

当科入院の脳腫瘍患者を中心に脳脊髄液中腫瘍細胞を検索し、併せて流血中腫瘍細胞、腫瘍スタンプ標本との比較検討を行なつた。脳腫瘍患者 51 例、頭部外傷 12 例、水頭症 3 例で、脳腫瘍症例中 40 例は腫瘍剔出又は剖検によつて組織像の明確な症例であり、11 例は臨床診断で脳腫瘍とされたが、最終診断を決定し得なかつた症例である。

脳脊髄液中腫瘍細胞陽性例は Glioblastoma multiforme 3 例、Oligodendroglioma 1 例、Mélanosés neurocutanée 1 例、Neurinoma 1 例、Craniopharyngioma 1 例、組織像不明例 1 例の 8 例であつて腫瘍細胞出現率は 16 % であつた。

流血中腫瘍細胞は Glioblastoma multiforme, Glial Tumor, Medulloblastoma の各 1 例に検出された。

脳腫瘍は病理組織学的に悪性度の低いものも多く、脳脊髄液中に出現する腫瘍細胞は少数であるため、腫瘍細胞と異型細胞との判定に困難を伴うことが多いので、その判定に際して悪性細胞に対する Papanicolaou の判定基準は必ずしも適当でないので、この基準を拡大解釈し、更に腫瘍組織のスタンプ標本、組織切片標本、血液由来の細胞等と比較検討し、各染色法の特徴を生かして決定した。本報告に於いて、細胞収集法、

脳脊髄の細胞数及び脳脊髄液中異型細胞について文献的考察を行ない、手術操作の脳脊髄液中への腫瘍細胞剝脱に対する影響、腫瘍細胞剝脱後の腫瘍細胞の動向及び消長について論じた。

本論文の要旨は第21回、第23回日本脳神経外科学会において発表した。

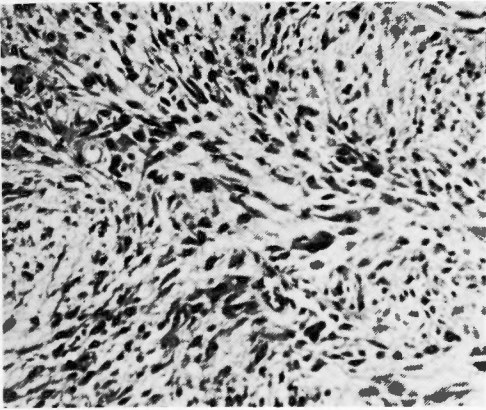
稿を終るに臨み、終始懇篤なる御指導、御校閲を賜わった恩師田中憲二教授並びに高垣衛講師に謹んで感謝の意を捧げます。

文 献

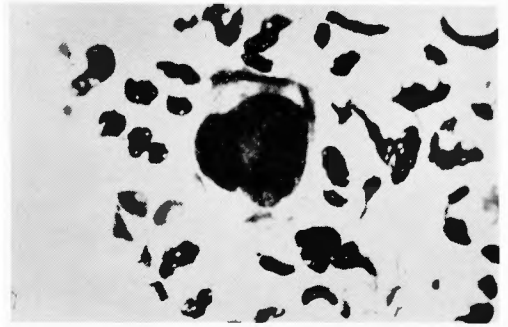
- 1) Abott K. H. and Lave J. G. : Metastasizing intracranial tumors. *Ann. Surg.* **118**, 343, 1943.
- 2) Bailey P. : Intracranial tumors. Springfield, Ill, C. C. Thomas, 2nd Ed, 1948.
- 3) Bammer H. : Zur Tumorzell Diagnostik im Liquor cerebrospinalis. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, **185**, 89, 1963.
- 4) Bernardt H., Young J. M. and Gourley R. D. : Simplified millipore filter technique for the isolation of cancer cells in body fluid. *Cancer*, **13**, 631, 1960.
- 5) Bots A. M., Went L. N., Schaberg A. : Results of a sedimentation technique for cytology of cerebrospinal fluid. *Acta cytologica*, **8**, 3, 1964.
- 6) Cairns H. and Russel D. S. : Intracranial and spinal metastasis in gliomas of brain. *Brain*, **54**, 377, 1931.
- 7) Cardozo R. L. : Clinical Cytology. Stafelen Netherlands, 1954.
- 8) Coman, D. R. : *Cancer, Res.*, **4**, 625, 1944.
- 9) De Long R. P. et al : *Cancer*, **3**, 718, 1950.
- 10) De Witt S. H., Del Vecchio P. R., Borelli J. I. and Hilberg A. W. : A method for preparing wound washings and bloody fluids for cytologic evaluation. *J. Nat. Cancer Inst.*, **19**, 1, 1957.
- 11) Del Vecchio P. R., De Witt S. H., Borelli J. I., Ward J. B., Wood T. A. and Malmgren R. A. : Application of millipore filtration technique to cytologic material, *J. Nat. Cancer Inst.* **22**, 2, 1959.
- 12) Dufour H. : Méningite sarcomateuse diffuse avec envahissement de la moelle et des racines ; cytologie positive et spécial du liquide céphalo-rachidien. *Rev. neurol.* **12**, 104, 1904.
- 13) Eisenhardt L. and Cushing H. : Diagnosis of intracranial tumors by supravital technique. *Amer. J. Path.* **6**, 541, 1930.
- 14) Forbes W. and Maloney A. F. J. : Primary Melanomatosis of the leptomeninges. *J. Path. Bact.* **62**, 403, 1950.
- 15) 福田 保, 等 : 胃癌細胞診の臨床. 金原出版株式会社, 消化器病の臨床, **6**, 臨時増刊号, 1964.
- 16) Heathfield K. W. G. and Williams J. R. B. : Carcinomatosis of the meninges. *Brit. Med. J.*, **1**, 328, 1956.
- 17) 平山泰広 : 頭蓋外転移を伴った脳腫瘍の2例. 外科診療, **8**, 614, 1966.
- 18) 桂 重次, 鈴木二郎, 和田徳男 : 我国脳外科における脳腫瘍の統計, 脳と神経, **10**, 311, 1958.
- 19) 加藤利子, 永野正敏 : 皮膚及び脳に広汎性に色素細胞増生を呈した乳児の1剖検例, 日病会誌, **45**, 326, 1956.
- 20) Kernohan J. W., Mabon R. F., Snien H. J. and Adson A. W. : A simplified classification of the gliomas. *Proc. Staff Meet., Mayo clin.* **24**, 71, 1949.
- 21) Kline T. S., Sprigel L. J. and Tinsley M. : Tumor cells in the cerebrospinal fluid, *J. Neurosurg.* **19**, 679, 1962.
- 22) Kline T. S. : Cytological examination of the cerebrospinal fluid. *Cancer* **15**, 3, 1962.
- 23) 久留勝監修 : 外科病理学, 上巻, 医学書院, 1963.
- 24) Larson C. P., Robson J. T. and Reberger C. C. : Cytologic diagnosis of tumor cells in cerebrospinal fluid, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **10**, 338, 1953.
- 25) Marks V. and Marrack D. : Tumor cells in the cerebrospinal fluid, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **23**, 194, 1960.
- 26) 松本正久, 竹内一夫, 広瀬淳一郎 : 軟脳膜原発性悪性黒色腫の1例について, 脳と神経, **15**,

- 481, 1963.
- 27) McCormack L. J., Hazard J. B., Doris B. and Fardner W. J. : Identification of neoplastic cells in cerebrospinal fluid by a wetfilm method, *Cancer*, **10**, 6, 1957.
- 28) McCormack, L. J., Hazard, J. B., Gradner, W. J. and Klotz J. G. : Cerebrospinal fluid changes in secondary carcinoma of meninges. *Amer. J. Clin. Path.* **23**, 470, 1953.
- 29) McCormick W. F. and Coleman S. A. : A Membrane filter technic for cytology of spinal fluid. *Amer. J. Clin. Path.*, **38**, 2, 1962.
- 30) McCutchen M. et al :
- 31) McMenemy, W. H. and Cumings, J. N. : The Value of the examination of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of intranial tumours. *J. Clin. Path.* **12**, 400, 1959.
- 32) McMenemy W. H. : An appraisal of smear-diagnosis in neurosurgery. *Amer. J. Clin. Path.* **33**, 471, 1960.
- 33) 向井紀二 : 脳腫瘍組織診断の基本構造。臨床検査, 2, 583, 1958.
- 34) 中村 昂, 松村 浩, 谷 栄一 : 悪性黒色腫の7例, 日. 外. 函, **28**, 678, 1959.
- 35) Naylor B., M. S., M. B., Ch. B. : An exfoliative cytologic study of intracranial fluids. *Neurology*, **11**, 560, 1961.
- 36) Naylor B., M. S., M. B., Path M. C. : The Cytologic diagnosis of cerebrospinal fluid. *Acta Cytologica*, **8**, 2, 1964.
- 37) Nedelkoff B. and Christopherson W. M. : Millipore filter technic for cytologic examination of body fluids. *Amer. J. Clin. Path.* **37**, 97, 1962.
- 38) 西山保一, 篠田昭男, 黒川光一 : Mélanose Neurocutanée の1剖検例, 医学のあゆみ, **47**, 214, 1963.
- 39) 野田茂寿, 広瀬惇一郎, 島峰徹郎, 島田裕之 : Mélanose Neurocutanée 及び原発性軟脳悪性黒色腫の剖検例, 日病会誌, **51**, 398, 1962.
- 40) 沖中内科 : Melanose Neurocutanée の1例, 日内会誌, **51**, 29, 1962.
- 41) Olischer R. M. und Schröter P. : Zur Diagnostik der primären Melanoblastmatose des Zentralnervensystems. *Nervenarzt*. **34**, 266, 1963.
- 42) Papanicolaou G. N. : Atlas of exfoliative cytology, Harvard University Press, Cambridge, Mass, 1954.
- 43) Papanicolaou G. N. and Marshall V. F. : Urine Sediment Smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. *Science*, **101**, 519, 1959.
- 44) Platt, W. R. : Exfoliative-cell diagnosis of central nervous system lesions. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **66**, 119, 1951.
- 45) Polmeteer F. E. and Kernohan J. W. : Meningeal gliomatosis, Study of 42 cases. *Arch. Neurol. Psychiat.* **57**, 593, 1947.
- 46) Rindfleisch W. : Über diffuse Saromatose der weichen Hirn-und Rückenmarkshäute mit charakteristischen Veränderungen der Cerebrospinalflüssigkeit. *Dtsch. Z. Nervenheilk*, **26**, 135, 1904.
- 47) Russell D. S., Krayenbühl H. and Cairns H. : The wet film technique in the histological diagnosis of intracranial tumors. A rapid method. *J. Path. Bact.* **45**, 501, 1937.
- 48) Russell D. S. and Rubinstein L. J. : Pathology of Tumors of the Nervous System. Edward Arnold, London. 1963.
- 49) Sayk, J., Cytologie der Cerebrospinalflüssigkeit. Veb Gustav Fischer Verlag, Jena, 1960.
- 50) Seal S. H. : A Method for concentrating cancer cells suspended in large quantities of fluid. *Cancer*, **9**, 866, 1956.
- 51) Shöenberg H. : Eine einfache Methode zur Herstellung gut differenzierbarer Liquorzellpräparat. *Deutsch. Med. Wchnschr.* **74**, 881, 1949.
- 52) Smetana H. F. : The needle biopsy in diagnosis. *Amer. J. Clin. Path.* **24**, 395, 1954.
- 53) Spriggs A. I. : Malignant cells in cerebrospinal fluid. *J. of Clin. Path.* **7**, 2, 1954.
- 54) Spriggs A. I. : Myeloid Cells in cerebrospinal fluid, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **21**, 35, 1958.
- 55) Spriggs A. I., Boddington M. M. : Leukaemic cells in cerebrospinal fluid. *Brit. J. Haemat.*, **5**, 83, 1959.

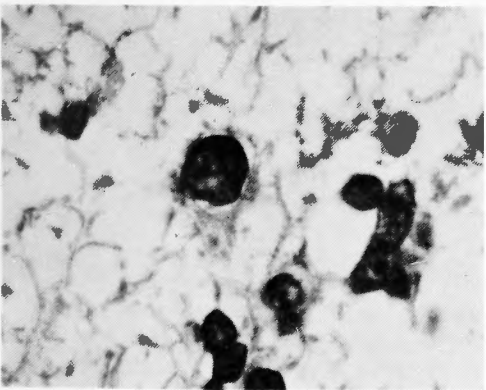
- 56) Sylven B. : An exfoliative cytologic study of intracranial fluid. *Neurology*, **11**, 560, 1961.
- 57) 高垣 衛, 青柳庸三 : 脳外科領域における細胞診, *外科診療*, **7**, 196, 1965.
- 58) 高橋正宜 : 細胞診の展望. *順天堂医学*, **10**, 179.
- 59) Thomison J. B. : Combination of millipore, filtration and fluorescence microscopy in cytologic examinations. *Amer. J. Clin. Path.*, **35**, 407, 1961.
- 60) 所 安夫 : 脳腫瘍, 医学書院, 1959.
- 61) Walt, F. : Medulloblastoma in infant with abnormal cells in cerebrospinal fluid. *Arch. Dis. Childh*, **14**, 84, 1939.
- 62) Weiss, L. : A metastasizing ependymoma of the cauda equina. *Cancer*, **8**, 161, 1955.
- 63) Wiczorek V. : Erfahrungen mit der Tumorzell-diagnostik im Liquor Cerebrospinalis bei primären und metastatischen Hirn-geschwülsten. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **186**, 410, 1964.
- 64) Willis R. A. : The spread of tumours. *Butterworth*, 1952.
- 65) Winkelmann N. W., Casseö C., Schlessinger B. : Intracranial tumors with extracranial metastases. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, **11**, 149, 1952.
- 66) Wolf A. Cowerr D. and Sterwart W. B. : Glioblastoma with extraneural metastases by way of a ventriculopleural anastomosis. *Trans. Amer. Neurol. Ass.*, **140**, 560, 1954.
- 67) Zimmerman H. M. : In explanation of certain glioma problems. *J. Mt. Sinai Hosp.*, **24**, 340, 1957.
- 68) Undritz, E. : Sandoz atlas of haematology, Sandoz, Basle. 1952.
- 69) Ravaut, G., J. Widal et L. Sicard : Apropos du cytodagnostic du tabes. *Revue neur.* **6**, 289, 1903.



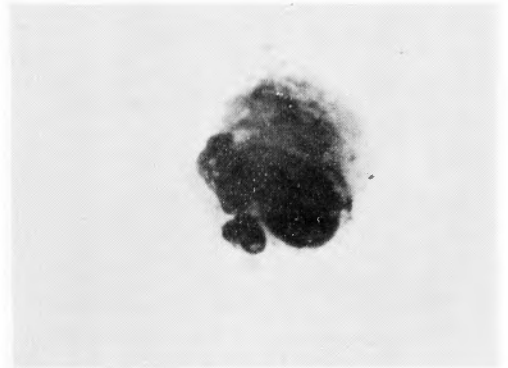
第1図 (症例19, Glioblastoma multiforme) 組織像；第1回手術時剔出腫瘍, Astroblastomaの傾向の強い像であるが剖検的には Glioblastoma-multiforme であつた。(中央部には多核性巨大細胞が散在する。) H・E染色, 400×



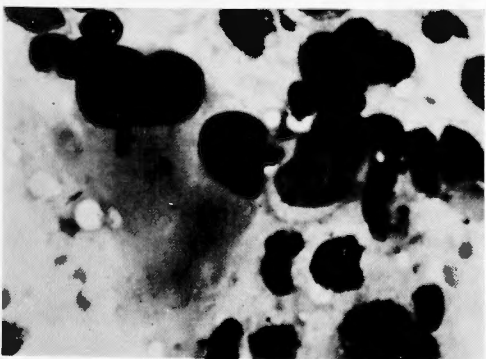
第4図 (症例19) 脳室液中腫瘍細胞；核の異型分葉, 細胞膜の肥厚がみられる。ギムザ染色, 1000×



第2図 (症例19) 組織細胞像；核の凹凸があるやや紡錘形の細胞。H・E染色, 1000×



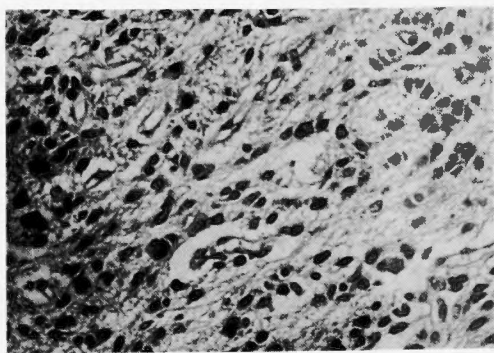
第5図 (症例19) 脳室液中腫瘍細胞；細胞境界不鮮明。ギムザ染色, 1000×



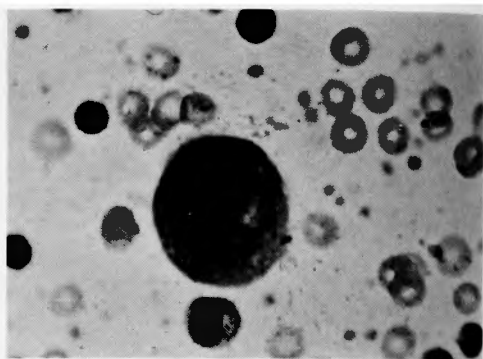
第3図 (症例19) 腫瘍スタンプ標本；一部の細胞には核分葉著明。ギムザ染色, 1000×



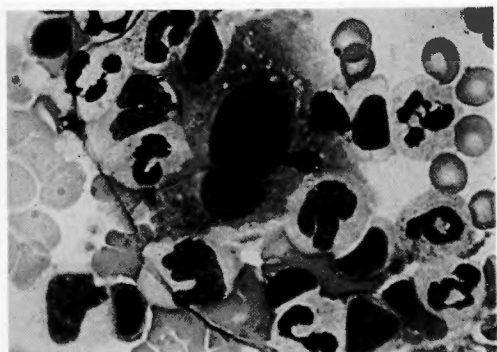
第6図 (症例19) 脳室液中腫瘍細胞；紡錘形の細胞。ギムザ染色, 1000×



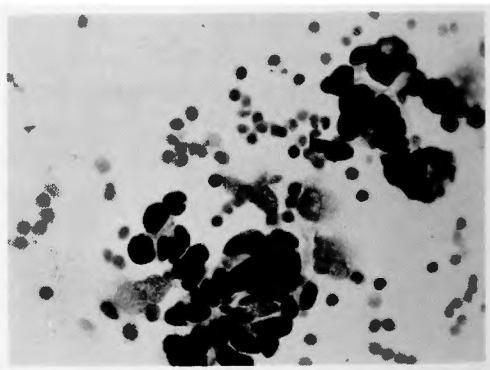
第7図 (症例1) 組織標本; Glioblastoma multiforme. H・E染色, 400×



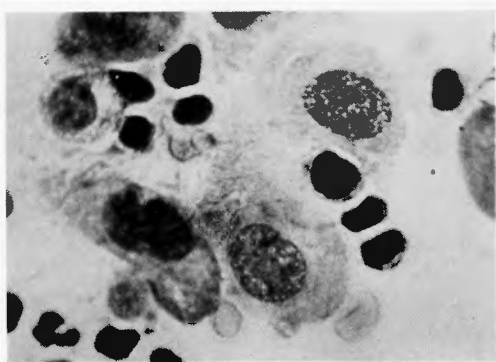
第10図 (症例1) 末梢血中にみられた血液由来の異型細胞, 約 50μ の大型細胞で, 核クロマチン質の増加高度, 胞体内顆粒は認められない. ギムザ染色, 1000×



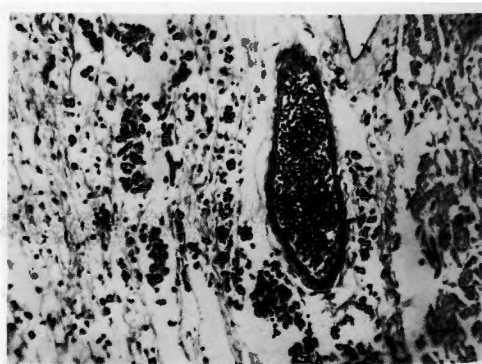
第8図 (症例1) 末梢血中腫瘍細胞; 約 80μ , 双核の巨大細胞, 核小体の増大, 細胞境界不鮮明, 胞体内に細かい空胞を有する. ギムザ染色, 1030×



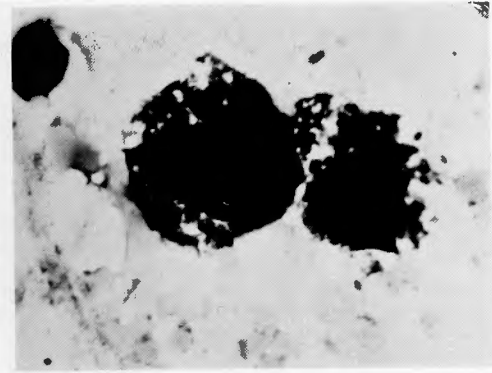
第11図 (症例1) 脳室液中腫瘍細胞; 約30乃至 50μ の細胞群で, 核は不規則な形を呈し, 多形性著しい, 核クロマチン質の増加もみられる. ギムザ染色, 400×



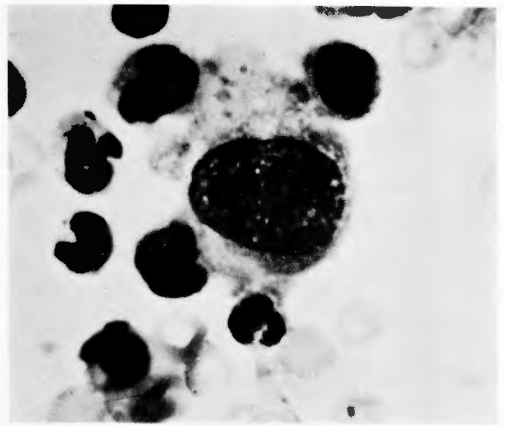
第9図 (症例1) 末梢血中にみられた血管内皮細胞様腫瘍細胞; 5個の細胞を認める, 核膜の肥厚やや軽く認め, クロマチン質の不規則性及び増加は中等度. ギムザ染色, 1000×



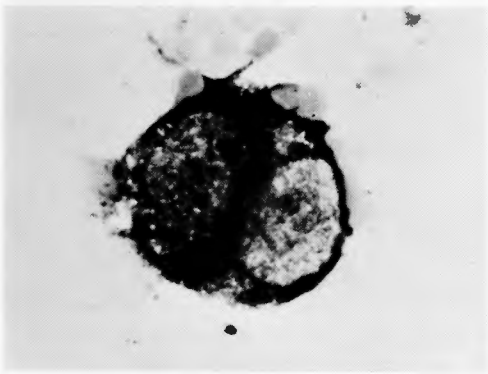
第12図 (症例16) 組織像; Mélanoses neurocutané. 軟膜に浸潤性に発育した腫瘍細胞. H・E染色, 100×



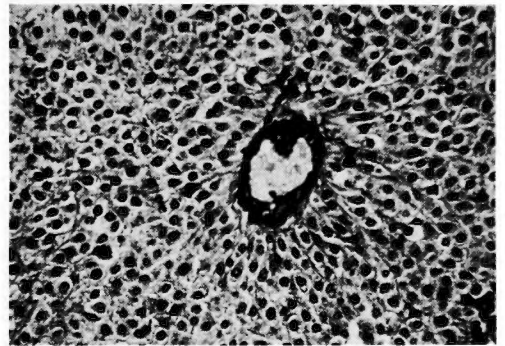
第13図 (症例16) 髄液中腫瘍細胞；メラニン色素顆粒を豊富に包含した腫瘍細胞。 ギムザ染色。1000×



第16図 (症例33) 脳脊髄液中腫瘍細胞；(Astroblastoma)。 ギムザ染色。100×



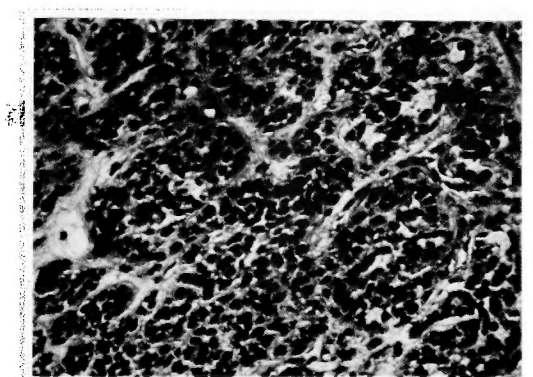
第14図 (症例16) 髄液中腫瘍細胞；双核細胞，核クロマチン質に乏しい。ギムザ染色。1000×



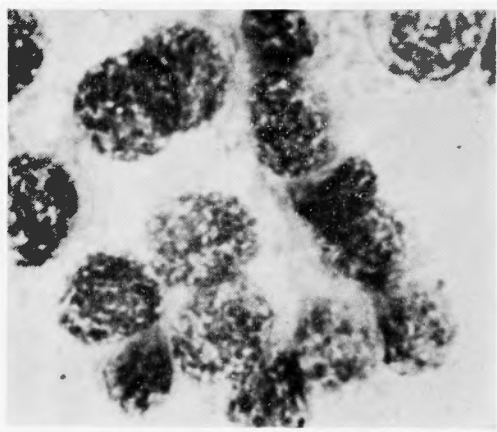
第17図 (症例7) 脳腫瘍組織像；(Unclassified Glial Tumor) 概ね小型の球形腫瘍細胞で，pseudorosette を形成している。H・E染色。200×



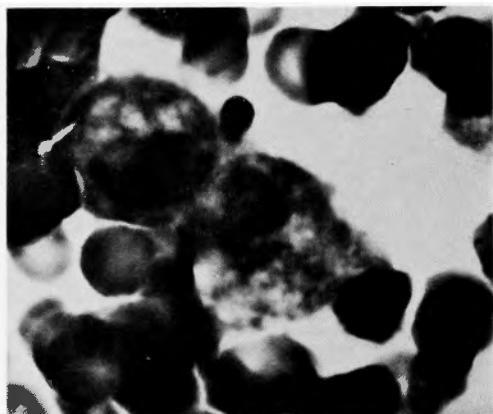
第15図 (症例16) 髄液中腫瘍細胞；大型細胞で腫瘍細胞内腫瘍細胞封入像がみられる。胞体には細かい空胞を多数認める。



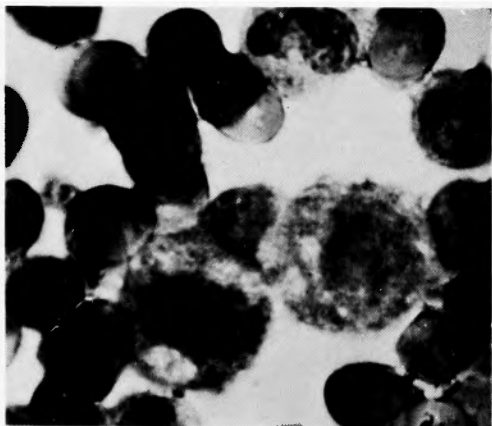
第18図 (症例7) 脊髄腫瘍組織像；H・E染色。200×



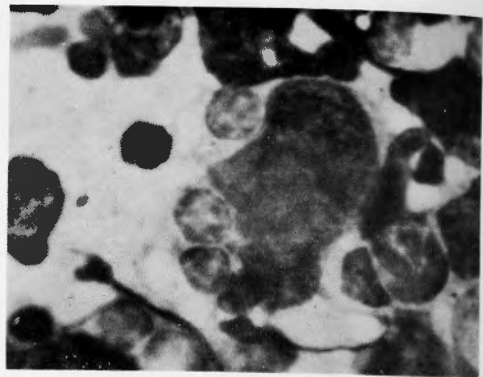
第19図 (症例7) 脳腫瘍スタンブ標本; 組織の細胞像と同様の所見を呈する。ギムザ染色, 1000×



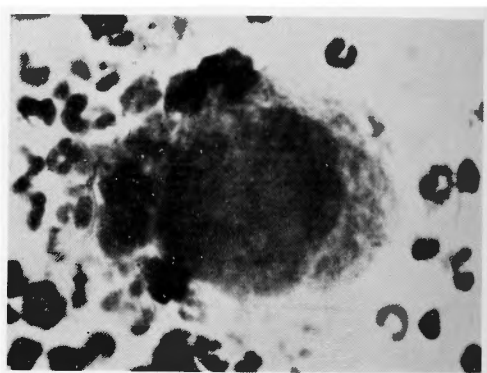
第20図 (症例7) 血中腫瘍細胞; 小型の細胞で胞体内には空胞を包む。



第21図 (症例7) 血中腫瘍細胞; 前図と同様所見を呈する。ギムザ染色, 100×



第22図 (症例23) 腫瘍スタンブ標本; (Medulloblastoma). 核分葉, 核クロマチン不整著明, ギムザ染色, 1000×



第23図 (症例23) 頸静脈血中腫瘍細胞; 核分葉, 核クロマチンの不整あり, 核・胞体比の異常な増大を認める。ギムザ染色, 1000×